

La stéatose hépatique non alcoolique : un nouveau facteur de risque cardio-vasculaire ?

Wissem Sdiri, Hayfa Romdhane*, Dorra Mbarek, Hatem Ben Abdallah*, Selma Longo, Mohamed Nabil Abdelli*, Mohamed Rachid Boujnah

Service des Maladies Cardio-Vasculaires – Hôpital Mongi Slim – La Marsa

**Service d'Hépatogastroentérologie – Hôpital Militaire de Tunis - Faculté de médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar*

W. Sdiri, H. Romdhane, D. Mbarek, H. Ben Abdallah, S. Longo, M. N. Abdelli, M. R. Boujnah

W. Sdiri, H. Romdhane, D. Mbarek, H. Ben Abdallah, S. Longo, M. N. Abdelli, M. R. Boujnah

La stéatose hépatique non alcoolique : Un nouveau facteur de risque cardio-vasculaire ?

Non alcoholic fatty liver disease: A new risk factor for cardiovascular disease?

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°03) : 171-174

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°03) : 171-174

R É S U M É

Prérequis : La stéatose hépatique non alcoolique est un diagnostic souvent retenu en pratique clinique. Cette entité réunit un large spectre d'hépatopathies chroniques allant de la stéatose pure à la cirrhose et ses complications, notamment le carcinome hépatocellulaire. Supposée au départ bénigne, la stéatose hépatique est actuellement associée à différentes anomalies du métabolisme glucidique et lipidique, augmentant ainsi le risque cardio-vasculaire.

But : Préciser les connaissances récentes entre les liens physiopathologiques entre stéatose hépatique non alcoolique et risque cardio-vasculaire, le bilan d'évaluation du risque cardio-vasculaire au cours de la stéatose hépatique et les différents traitements proposés.

Méthodes : Recherche bibliographique et revue systématique de la littérature effectuées en se référant aux bases de données médicales informatisées (Medline) en utilisant les mots clés suivants : stéatose hépatique non alcoolique, risque cardio-vasculaire, syndrome métabolique.

Résultats : Nous avons exposé les liens physiopathologiques entre stéatose hépatique non alcoolique et risque cardio-vasculaire. Nous avons par ailleurs proposé un bilan d'évaluation du risque cardio-vasculaire et une stratégie thérapeutique devant la découverte d'une stéatose hépatique non alcoolique.

Conclusion : La découverte d'une stéatose hépatique doit amener à une évaluation du risque cardiovasculaire.

S U M M A R Y

Background: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is frequently diagnosed in daily practice. This condition is represented by a large spectrum of chronic liver diseases going from pure hepatic steatosis to cirrhosis and its complications, including hepatocellular carcinoma. NAFLD is usually associated to glucose and lipoproteins metabolism increasing the cardiovascular risk.

Aim: To review new advances in the knowledge of the pathophysiological links between NAFLD and cardiovascular risk, evaluation of cardiovascular risk in this special situation and the different therapeutics proposed.

Methods: Systematic review of the literature using medical data bases (Medline) with the following key words: non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, cardiovascular risk, metabolic syndrome.

Results: We'll report pathophysiological links between NAFLD and cardiovascular risk, propose an evaluation of cardiovascular risk in this special situation and expose a therapeutic strategy.

Conclusion: The discovery of a non alcoholic fatty liver disease should lead to a cardiovascular risk evaluation.

M o t s - c l é s

Stéatose hépatique non alcoolique, risque cardio-vasculaire, syndrome métabolique.

K e y - w o r d s

Non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, cardiovascular risk, metabolic syndrome

La stéatose hépatique réalise sur le plan histologique une accumulation de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes, sous forme de larges vacuoles qui refoulent le noyau en périphérie (1). Sur le plan clinique, le diagnostic est souvent retenu devant une élévation modérée des transaminases (particulièrement les ALAT) ou de la gamma-GT et sur les données de l'échographie abdominale en l'absence d'une consommation excessive d'alcool (consommation inférieure à 20 g d'éthanol/jour) (2). Cette constatation échographique était longtemps considérée bénigne et ne donnait lieu à aucune conduite pratique. Aujourd'hui, la stéatose hépatique non alcoolique est une hépatopathie chronique bien individualisée occupant un large spectre qui regroupe la stéatose hépatique pure, la stéato-hépatite non alcoolique (NASH des anglo-saxons) et la cirrhose qui expose au risque de carcinome hépatocellulaire (1).

La stéatose hépatique non alcoolique touche 15 à 30% de la population générale et 70 à 90% des sujets obèses ou diabétiques type 2 (3). Selon des études autopsiques, sa prévalence varie entre 16 et 24% (1).

L'obésité abdominale, le diabète type 2, l'insulino-résistance, l'hypertension artérielle et la dyslipémie, éléments du syndrome métabolique, sont souvent associés à la stéatose non alcoolique (2). Cette co-existence augmente les risques d'avoir des formes histologiques avancées de l'hépatopathie. Ce qui amené certains auteurs à suggérer que la stéatose hépatique non alcoolique est la manifestation hépatique du syndrome métabolique (3).

Nous nous proposons dans cet article de faire une revue systématique de la littérature concernant les relations entre le risque cardiovasculaire et la stéatose hépatique

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Pour faire cette revue de la littérature, les bases de données consultées sont pubmed. Les langues des articles sélectionnés sont l'anglais et le français et les mots clés utilisés pour la recherche bibliographique étaient : stéatose hépatique non alcoolique, risque cardio-vasculaire, syndrome métabolique.

Nous avons procédé à une lecture critique des articles en utilisant le niveau de preuve (4).

- **Niveau A** (essai contrôlé randomisé / méta analyse): essais contrôlés randomisés (ECR) de haute qualité qui considèrent tous les résultats importants. Méta analyse de haute qualité (revues systématiques de la littérature quantitatives) utilisant des stratégies de recherche exhaustives.

- **Niveau B** (autres éléments de preuve): Essai clinique non randomisé. Une revue systématique de la littérature non quantitative utilisant des stratégies de recherche appropriées et aboutissant à des conclusions bien étayées incluant des ECR de qualité inférieure, des études de cohortes cliniques et études cas-témoins non biaisées et aboutissant à des conclusions cohérentes. D'autres preuves, comme, des études historiques de haute qualité, non contrôlées, ou des études épidémiologiques bien conçus dont les résultats sont convaincants, sont également inclus.

- **Niveau C** (consensus / avis d'expert): Point de vue consensuel ou avis d'experts.

RÉSULTATS

Atteinte athéroscléreuse infra-clinique au cours de la stéatose hépatique non alcoolique

L'épaisseur intima-média est un marqueur d'une atteinte infra-clinique de l'athérosclérose. O'Leary et al. (5) ont rapporté qu'une épaisseur intima-média ≤ 0.86 mm était corrélée à un risque cardio-vasculaire bas. Alors que si elle est ≥ 1.10 mm le risque est élevé.

L'épaisseur intima-média est significativement plus élevée chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique par rapport aux sujets contrôles (6). Par ailleurs dans le travail de Targher et al. (3), l'épaisseur intima-média était plus élevée en cas de stéato-hépatite qu'en cas de stéatose pure. En plus, la sévérité histologique (stéatose, nécrose inflammatoire et fibrose) était corrélée à l'épaisseur intima-média, indépendamment des facteurs de risque cardio-vasculaires et métaboliques classiques. Dans ce même travail, l'épaisseur intima-média chez patients atteints de stéatose non alcoolique et les sujets sains était respectivement de 1.14 mm et 0.82 mm. (Niveau de preuve B)

La dysfonction endothéliale est un autre marqueur d'une atteinte infra-clinique de l'athérosclérose. En effet, la vasodilatation flux dépendante de l'artère humérale, reflet de la fonction endothéliale, est nettement diminuée en cas de stéatose hépatique par rapport aux sujets contrôles (7).

Stéatose hépatique non alcoolique et maladies cardio-vasculaires

Dans un travail de Targher et al. (8) la prévalence de l'insuffisance coronaire, d'une maladie cérébro-vasculaire et d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs était plus élevée chez les patients diabétiques type 2 atteints d'une stéatose hépatique par rapport aux sujets diabétiques type 2 sans atteinte hépatique (Niveau de preuve B).

Par ailleurs, Lin et al. (9) ont retrouvé un risque accru d'avoir une maladie cardio-vasculaire en cas de stéatose hépatique et ce indépendamment de l'obésité et des autres facteurs pronostiques. Inversement Kessler et al. (10) ont retrouvé une prévalence élevée de stéatose hépatique chez les patients ayant souffert d'un infarctus du myocarde (66% des femmes et 50% des hommes). En outre, la présence d'une stéatose hépatique était prédictive de lésions coronaires plus sévères et de façon indépendante de l'âge, du sexe et de l'indice de masse corporelle. D'autres auteurs (11) ont émis l'hypothèse que la stéatose hépatique était un facteur de risque d'athérosclérose précoce. Une série de 817 autopsies d'enfants âgés de 2 à 19 ans décédés d'une cause extra-médicale (accident, suicide, homicide) a été étudiée et a retrouvé une prévalence de stéatose hépatique de 15%. Dans ce groupe, des lésions d'athérosclérose modérée ont été constatées dans 21% des cas et des lésions sévères dans 2% des cas. La prévalence de l'athérosclérose était multipliée par deux en présence de stéatose hépatique (odds ratio 1.8, $p < 0.001$). Les auteurs ont conclu que la stéatose

hépatique était non seulement un marqueur d'atteinte précoce, mais aussi un médiateur possible de l'athérogénèse.

Concernant la mortalité des patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique, les principales causes sont les maladies cardio-vasculaires et le cancer (12). L'âge, le diabète type 2 et la cirrhose sont les principaux facteurs prédictifs (13). Par ailleurs, l'élévation des transaminases et de la gamma-GT a été identifiée comme un paramètre biologique important à considérer dans le suivi de la stéatose hépatique. En effet, dans le national health and nutrition examination survey III, parmi 7613 patients adultes britanniques suivis sur une période de 11.5 années, l'élévation de la gamma-GT était corrélée de manière indépendante à un excès de mortalité globale et cardio-vasculaire (14). Dans une étude autrichienne (15) qui a colligé 163 944 patients, un taux élevé de gamma-GT était associé à une surmortalité dans les 2 sexes.

Mécanismes biologiques reliant la stéatose hépatique non alcoolique et les maladies cardio-vasculaires

La stéatose hépatique est souvent d'origine métabolique (diabète type 2, obésité, hyper triglycéridémie) poussant certains auteurs à l'appeler stéatopathie métabolique (1). La prévalence et l'incidence élevées de maladies cardio-vasculaires observées dans cette population peuvent être, à première vue, imputées aux facteurs de risque classiques qui constituent le syndrome métabolique. Cependant, la stéatose hépatique semble accroître le risque cardio-vasculaire indépendamment de la présence des facteurs de risque cardio-métaboliques. (Niveau de preuve C)

En fait, les mécanismes biologiques qui expliqueraient une athérosclérose souvent précoce et accélérée en cas de stéatose hépatique ne sont pas clairement établis. Une première hypothèse est le rôle de stimulateur de l'athérosclérose joué par la stéatose hépatique. En effet, le degré de sévérité de la stéatose (pourcentage de graisse hépatique) est lié au degré de l'insulino-sensibilité hépatique. Au cours de la stéatose hépatique, il existe une surproduction de triglycérides et de particules remnants riches en cholestérol à fort pouvoir athérogène (16). Il a été par ailleurs prouvé qu'une élévation des transaminases était prédictive d'apparition de nouveaux cas de diabète, indépendamment de l'obésité (17).

La 2ème hypothèse fait intervenir le stress oxydatif et l'état inflammatoire chronique, 2 phénomènes rencontrés au cours de l'athérosclérose et la stéatose hépatique non alcoolique (18). On constate souvent au cours de la stéatose hépatique des taux élevés de CRP ultra-sensible, marqueur d'une activité inflammatoire à bas bruit au cours de l'athérosclérose. En outre, l'élévation de la CRP est corrélée à la sévérité des lésions hépatiques.

La 3ème hypothèse est celle qui implique l'adiponectine, une cytokine produite par les adipocytes et qui possède des propriétés anti-athérogènes. Chez les patients atteints de stéatose hépatique, il a été observé des taux bas d'adiponectine. Cette baisse était proportionnelle à la sévérité des lésions histologiques du foie et indépendante du degré de l'obésité abdominale. Cette baisse a été aussi prédictive de survenue d'un syndrome métabolique et de maladies cardio-vasculaires. Cette hypothèse est renforcée par des modèles animaux. En effet, sur

des souris obèses et ayant des foies de stéatose, l'administration d'adiponectine réduisait l'hépatomégalie et l'infiltration graisseuse hépatique. Cette action bénéfique passerait par une induction de l'oxydation hépatique des acides gras, l'inhibition de leur synthèse et le blocage de la synthèse hépatique du TNF-alpha (19, 20) (Niveau de preuve C).

La 4ème hypothèse est une anomalie du métabolisme des lipoprotéines, en particulier durant la période post-prandiale. On assiste alors à une élévation des taux des triglycérides et du LDL-cholestérol plus accentuée en cas de stéatose non alcoolique et corrélée à la sévérité des lésions histologiques hépatiques (21).

Que faire devant une stéatose hépatique non alcoolique ? (2, 22) (Niveau de preuve B et C)

La stéatose hépatique non alcoolique est souvent découverte à l'occasion d'une échographie abdominale demandée pour une élévation des transaminases et/ou de la gamma-GT ou pour un autre motif. Cet examen retrouve généralement un aspect hyperéchogène du foie. Les patients sont souvent asymptomatiques. Il faudra dans un 1er temps éliminer une étiologie virale. Il s'agit souvent d'une stéatopathie métabolique. Plusieurs mesures s'imposent alors:

- Recherche et évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaires : diabète, hypertension artérielle, dyslipémie, obésité, tabagisme

- Recherche d'une atteinte asymptomatique :

- 1) examen vasculaire méthodique et au moindre doute réaliser un doppler artériel, notamment des troncs artériels supra-aortiques

- 2) Interroger le patient sur un éventuel angor négligé et réaliser un ECG de repos. En l'absence d'une contre-indication une épreuve d'effort peut être proposée.

- Correction des facteurs de risque : modification du mode de vie (alimentation pauvre en graisses saturées et en glucides et riche en graisse insaturée, en fruits et légumes, activité physique régulière) et traitement des pathologies associées.

- Les insulino-sensibilisateurs : après le retrait des glitazones, il ne reste plus que la metformine. Cette molécule est associée à une normalisation des transaminases dans 50% des cas. En cas de diabète ou de syndrome métabolique, la metformine sera une bonne indication.

- Les statines : Il est à signaler qu'à l'heure actuelle, la stéatose hépatique n'est pas en soit une indication aux statines. Cependant, l'existence d'un terrain métabolique associée à la stéatose plaide en faveur d'une utilisation de cette classe dans cette pathologie.

CONCLUSION

La stéatose hépatique non alcoolique est associée à un risque accru d'évènements cardio-vasculaires. La découverte de cette hépatopathie doit amener à la réalisation d'un bilan métabolique et cardio-vasculaire (recherche d'un diabète, d'une dyslipémie, mesure de la pression artérielle, poids, tour de taille).

Les mesures préventives non pharmacologiques (régime alimentaire, activité physique) et le traitement des pathologies associées (diabète, hypertension artérielle, dyslipémie)

s'imposent devant une stéatose métabolique et sont le seul garant à une baisse du risque cardio-vasculaire.

Références

1. Lemoine M. Stéatopathie métabolique : définition et histoire biologique. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33:398-404.
2. Loria P, Lonardo A, Bellentani S, Day CP, Marchesini G, Carulli N. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17:684-98.
3. Targher G, Arcaro G. Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 2007;191: 235-40.
4. JAY SIWEK, MARGARET L. GOURLAY, David C et al. How to write an Evidence-Based Clinical Review Article. *Am Fam Physician.* 2002; 65:251-58.
5. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study. The CHS collaborative research group. *Stroke* 1992;23:1752-60.
6. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes care* 2006;29:1325-30.
7. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S et al. endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42: 473-78.
8. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. increased prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2006; 23: 403-9.
9. Lin YC, Lo HM, Chen JD. Sonographic fatty liver, overweight and ischaemic heart disease. *World J Gastroenterol* 2005;11: 4838-42.
10. Kessler A, Levy Y, Roth A. et al. increased prevalence of NAFLD in patients with acute myocardial infarction independent of BMI. *Hepatology* 2005;42:623A [Abstract]
11. Schwimmer JB, Deutsch R, Behling C, Lavine JE. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology* 2005;42:610A [Abstract]
12. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. the natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
13. Wannawethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyl transferase: determinants and association with mortality from ischaemic heart disease and all causes. *Am J epidemiol* 1995;142: 699-708.
14. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006;43:1145-51.
15. Ruttman E, Brant LJ, Concin H et al. gamma-glutamyl transferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163 944 austrian adults. *Circulation* 2005;112:2130-37.
16. Yki-Jarvinen H, Westerbacka J. The fatty liver and insulin resistance. *Curr Mol Med* 2005;5:287-95.
17. Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S et al. liver enzymes, the metabolic syndrome and incident diabetes. The Mexico city diabetes study. *Diabetes care* 2005;28:1757-62.
18. Targher G, Bertolini L, Scala L et al. non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabetes Med* 2005;22:1354-58.
19. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb vasc biol.* 2004; 24:29-33.
20. Targher G, Bertolini L, Zenari L. Hypoadiponectinemia is closely associated with non-alcoholic hepatic steatosis in obese subjects. *Diabetes care* 2004; 27: 2085-86.
21. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Alpolipoprotein synthesis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002;35:898-904.
22. Loria P, Adinolfi LE, Bellantini S et al. practice guidelines for the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. A Decalogue from the Italian association for the study of the liver (AISF) expert committee. *Dig Liver Dis* 2010;42:272-82.